

И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин
Л. Н. Воронина, И. В. Порохняк

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

42* . СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-R-2-ОКСО-3-(2Н-1,2,4-БЕНЗОТИАДИАЗИН-1,1-ДИОКСИД-3-ИЛ)-4- ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

Разработан препаративный метод синтеза 1-R-2-оксо-3-(2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолинов. Изучена диуретическая и противотуберкулезная активность полученных веществ.

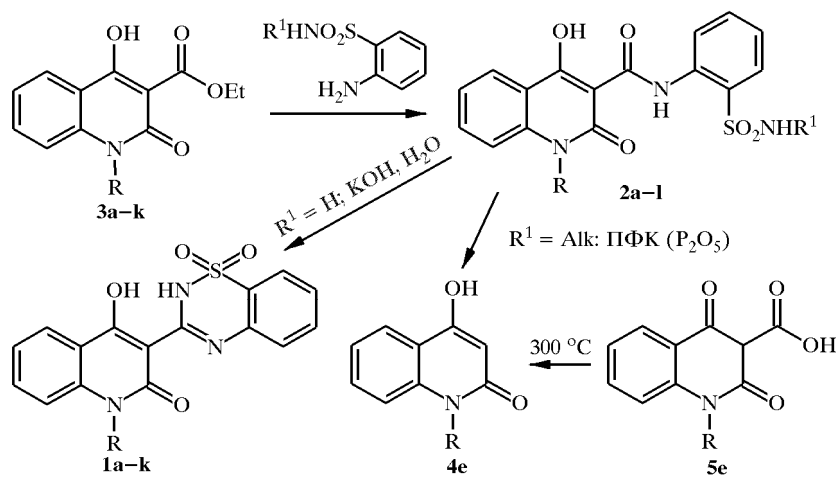
Ключевые слова: бензотиадазин, диуретик, карбостирил, 4-оксихинолон-2.

Среди многочисленных классов органических соединений, в которых были выявлены вещества диуретического действия, особого внимания заслуживают производные бензотиадазина, поскольку один из их представителей – гипотиазид – наряду с фуросемидом имеет большой удельный вес в номенклатуре мирового рынка современных диуретиков [2]. Выраженное диуретическое действие отмечено и у производных 2-оксо-4-гидроксихинолина [3].

Целью данного исследования являлся синтез 1-R-2-оксо-3-(2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолинов (**1**) и изучение их биологических свойств.

Синтез исходных 2-сульфамиланилидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (**2**) осуществлен термолизом соответствующих этиловых эфиров **3** с эквимолярным количеством *o*-аминобензолсульфамида (табл. 1). Подобно 2-карбамиланилидам 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот [4] эти соединения под влиянием водных растворов щелочей легко циклизируются в соответствующие 1-R-2-оксо-3-(2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолины (**1a–k**) с высокими выходами (табл. 2). В то же время N-Алкилсульфамоильные производные **2** ($R^1 = \text{Alk}$) в тех же условиях гетероциклизации не поддаются. Попытка использовать в качестве конденсирующих агентов полифосфорную кислоту или пятиокись фосфора также не дала положительного результата и неожиданно привела к образованию 1-R-2-оксо-3Н-4-гидроксихинолинов (**4**), строение которых подтверждено встречным синтезом – термолизом 1-R-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновых кислот (**5**). Очевидно, анилиды **2** в таких условиях дезацилируются, а полученные при этом хинолин-3-карбоновые кислоты в кислой среде, как известно [5], достаточно легко декарбоксилируются, что и обуславливает полученный нами результат.

* Сообщение 41 см. [1].



1–5 a R = H; b R = CH₃; c R = C₂H₅; d R = CH₂CH=CH₂; e R = C₃H₇; f R = C₄H₉;
 g R = *i*-C₄H₉; h R = C₅H₁₁; i R = *i*-C₅H₁₁; j R = C₆H₁₃; k R = C₇H₁₅;
 2a–k R¹ = H; 2l R¹ = Me, R = C₃H₇

Т а б л и ц а 1

2-Сульфамиланилиды 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C (водный ДМФА)	Выход, %
		C	H	N	S		
2a	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	<u>53.63</u>	<u>3.74</u>	<u>11.55</u>	<u>8.81</u>	257–259	91
		53.48	3.65	11.69	8.92		
2b	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	<u>54.50</u>	<u>4.00</u>	<u>11.27</u>	<u>8.68</u>	214–216	87
		54.69	4.05	11.25	8.59		
2c	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂	<u>55.96</u>	<u>4.49</u>	<u>10.72</u>	<u>8.20</u>	233–235	90
		55.81	4.42	10.85	8.28		
2d	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	<u>57.00</u>	<u>4.42</u>	<u>10.43</u>	<u>8.18</u>	192–194	83
		57.13	4.29	10.52	8.03		
2e	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	<u>56.68</u>	<u>4.80</u>	<u>10.33</u>	<u>8.09</u>	195–197	86
		56.85	4.77	10.47	7.99		
2f	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	<u>57.94</u>	<u>5.01</u>	<u>10.24</u>	<u>7.85</u>	183–185	78
		57.82	5.09	10.11	7.72		
2g	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	<u>57.90</u>	<u>5.13</u>	<u>10.19</u>	<u>7.79</u>	217–219	85
		57.82	5.09	10.11	7.72		
2h	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	<u>58.60</u>	<u>5.34</u>	<u>9.89</u>	<u>7.50</u>	196–198	82
		58.73	5.40	9.78	7.47		
2i	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	<u>58.78</u>	<u>5.56</u>	<u>9.67</u>	<u>7.33</u>	168–170	88
		58.73	5.40	9.78	7.47		
2j	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	<u>59.33</u>	<u>5.79</u>	<u>9.28</u>	<u>7.20</u>	191–193	87
		59.58	5.68	9.47	7.23		
2k	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	<u>60.44</u>	<u>5.80</u>	<u>9.25</u>	<u>7.13</u>	170–172	83
		60.38	5.95	9.18	7.01		

1R-2-Оксо-3-(2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолины

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (водный ДМФА)	Выход, %
		C	H	N	S		
1a	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	<u>56.21</u>	<u>3.34</u>	<u>12.09</u>	<u>9.44</u>	> 330	94
		56.30	3.25	12.31	9.39		
1b	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	<u>57.64</u>	<u>3.78</u>	<u>11.80</u>	<u>9.11</u>	289–291	96
		57.46	3.69	11.82	9.02		
1c	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>58.47</u>	<u>4.17</u>	<u>11.30</u>	<u>8.59</u>	274–276	82
		58.53	4.09	11.38	8.68		
1d	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>59.76</u>	<u>3.83</u>	<u>11.14</u>	<u>8.38</u>	243–245	87
		59.83	3.96	11.02	8.41		
1e	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	<u>59.68</u>	<u>4.37</u>	<u>10.89</u>	<u>8.33</u>	254–256	90
		59.52	4.47	10.96	8.36		
1f	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	<u>60.40</u>	<u>4.81</u>	<u>10.62</u>	<u>8.05</u>	234–236	81
		60.44	4.82	10.57	8.07		
1g	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	<u>60.49</u>	<u>4.77</u>	<u>10.64</u>	<u>8.00</u>	240–242	85
		60.44	4.82	10.57	8.07		
1h	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	<u>61.19</u>	<u>5.11</u>	<u>10.32</u>	<u>7.85</u>	223–225	80
		61.30	5.14	10.21	7.79		
1i	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	<u>61.22</u>	<u>5.18</u>	<u>10.20</u>	<u>7.76</u>	202–204	76
		61.30	5.14	10.21	7.79		
1j	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	<u>62.18</u>	<u>5.44</u>	<u>9.82</u>	<u>7.64</u>	197–199	74
		62.10	5.45	9.88	7.54		
1k	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>62.80</u>	<u>5.80</u>	<u>9.60</u>	<u>7.22</u>	179–181	81
		62.85	5.73	9.56	7.29		

Анализ проведенных фармакологических исследований показал, что сульфамиланилиды **2** практически не влияют на мочевыделительную функцию почек, тогда как соединения с замкнутым бензотиадазиновым циклом отличаются выраженными диуретическими свойствами, которые в ряде случаев (например, соединение **1c**) в два раза превышают активность гипотиазида. При введении алкильных заместителей диуретическое действие бензотиадазинхинолинов **1** постепенно усиливается, достигая максимума у N-этильного производного **1c**. При дальнейшем удлинении углеводородной цепочки алкильного заместителя в положении 1 хинолонового цикла активность снижается и практически исчезает у N-гептилзамещенного производного **1k**.

Высокая антимикробная активность производных 2-оксо-4-гидрокси-хинолина [7, 8] послужила теоретическим обоснованием для изучения противотуберкулезного действия синтезированных нами веществ. Исследования, проведенные по известным методикам [9, 10] Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения США (контракт 01-AI-45246), показали, что ни сульфамиланилиды **2**, ни бензотиадазинхинолины **1** в концентрации 12.5 мкг/мл не проявляют антимикробной активности по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

Спектры ЯМР ^1H 2-сульфамиланилидов 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (δ , м. д.)

Соединение	OH (1H, с)	NH (1H, с)	H _{аром} + SO ₂ NH ₂ (10H, м)	R
2a	14.60	12.71	8.21–7.24	11.81 (1H, с, NH)
2b	14.49	12.58	8.19–7.21	3.72 (3H, с, CH ₃)
2c	16.43	12.60	8.20–7.30	4.38 (2H, к, NCH ₂); 1.31 (3H, т, CH ₃)
2d	16.50	12.52	8.18–7.23	6.00 (1H, м, CH=); 5.21 (2H, д, NCH ₂); 4.09 (2H, д, CH ₂ =)
2e	14.49	12.55	8.27–7.21	4.32 (2H, т, NCH ₂); 1.76 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 1.07 (3H, т, CH ₃)
2f	14.51	12.58	8.22–7.24	4.34 (2H, т, NCH ₂); 1.73 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1.50 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 1.01 (3H, т, CH ₃)
2g	14.54	12.59	8.23–7.25	4.22 (2H, т, NCH ₂); 2.24 (1H, м, CH); 0.99 (6H, д, 2CH ₃)
2h	14.50	12.58	8.19–7.20	4.33 (2H, т, NCH ₂); 1.71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.43 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.95 (3H, т, CH ₃)
2i	14.58	12.60	8.21–7.23	4.24 (2H, т, NCH ₂); 1.72 (1H, м, CH); 1.50 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (6H, д, 2CH ₃)
2j	14.55	12.59	8.20–7.24	4.32 (2H, т, NCH ₂); 1.70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.42 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.99 (3H, т, CH ₃)
2k	14.52	12.56	8.21–7.22	4.31 (2H, т, NCH ₂); 1.73 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.40 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.98 (3H, т, CH ₃)

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР ^1H бензотиадиазинхинолинов (δ , м. д.)

Соединение	OH (1H, с)	NH (1H, с)	H _{аром} (8H, м)	R
1a	15.23	14.33	8.11–7.17	11.91 (1H, с, NH)
1b	15.18	14.32	8.24–7.34	3.71 (3H, с, CH ₃)
1c	15.12	14.35	8.20–7.18	4.34 (2H, к, NCH ₂); 1.26 (3H, т, CH ₃)
1d	15.20	14.23	8.22–7.29	6.06 (1H, м, CH=); 5.19 (2H, д, NCH ₂); 4.96 (2H, д, CH ₂ =)
1e	15.29	14.36	8.24–7.27	4.27 (2H, т, NCH ₂); 1.70 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.99 (3H, т, CH ₃)
1f	15.18	14.26	8.21–7.39	4.34 (2H, т, NCH ₂); 1.70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.48 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.97 (3H, т, CH ₃)
1g	15.27	14.35	8.25–7.30	4.21 (2H, т, NCH ₂); 2.21 (1H, м, CH); 0.94 (6H, д, 2CH ₃)
1h	15.19	14.31	8.22–7.39	4.33 (2H, т, NCH ₂); 1.70 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.41 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, CH ₃)
1i	15.24	14.33	8.24–7.40	4.25 (2H, т, NCH ₂); 1.73 (1H, м, CH); 1.48 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 0.93 (6H, д, 2CH ₃)
1j	15.25	14.31	8.21–7.38	4.34 (2H, т, NCH ₂); 1.71 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.49–1.23 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.94 (3H, т, CH ₃)
1k	15.24	14.30	8.22–7.34	4.33 (2H, т, NCH ₂); 1.69 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.40 (4H, м, N(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂); 1.28 (4H, с, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.87 (3H, т, CH ₃)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker AC 300 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Этиловые эфиры 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот **3** и 1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновая кислота (**5e**) получены по методике [11].

2-Сульфамиланилиды 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (2a-k). (Общая методика). Смесь 0.01 моль соответствующего этилового эфира 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты **3** и 1.72 г (0.01 моль) 2-аминобензолсульфида тщательно перемешивают и выдерживают на металлической бане при 180–190 °С 10 мин. Охлаждают, добавляют 20 мл этилового спирта, перемешивают, осадок отфильтровывают и промывают на воронке спиртом. Остаток перекристаллизовывают из водного ДМФА.

2-Метилсульфонамидоанилид 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (2l). Получают аналогично. Выход 87%. Т. пл. 167–169 °С (водный ДМФА). Спектр ЯМР ^1H : 16.42 (1H, с, OH); 12.60 (1H, с, CONH); 8.21–7.28 (9H, м, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{SO}_2\text{NH}$); 4.23 (2H, т, NCH_2); 2.45 (3H, д, NCH_3); 1.66 (2H, м, NCH_2CH_2); 0.98 м. д. (3H, т, CH_3). Найдено, %: C 57.73; H 5.19; N 10.00; S 7.88. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 57.82; H 5.09; N 10.11; S 7.72

1-*R*-2-Оксо-3-(2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолины (1a-k) (Общая методика). Смесь 0.01 моль 2-сульфамиланилида **2** и 100 мл 10% водного раствора КОН (в случае липофильных анилидов **2** ($\text{R} = \text{C}_{(4)}\text{--}\text{C}_{(7)}$) к реакционной смеси добавляют 20–30 мл этанола) кипятят 5 ч. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 3. Осадок бензотиадазинхинолона **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

1-Пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин (4e). А. Смесь 4.15 г (0.01 моль) 2-метилсульфонамидоанилида **2l** и 20 г ПФК выдерживают при 100–105 °С 2 ч. Охлаждают, добавляют к реакционной смеси лед и 200 мл воды. Тщательно перемешивают и добавляют Na_2CO_3 до pH 5. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.03 г (51%). Т. пл. 221–222 °С (диэтиловый эфир). Спектр ЯМР ^1H : 11.34 (1H, с, OH); 7.90 (1H, д, 5-H); 7.61 (1H, т, 7-H); 7.46 (1H, д, 8-H); 7.20 (1H, т, 6-H); 5.88 (1H, с, 3-H); 4.11 (2H, т, NCH_2); 1.57 (2H, м, NCH_2CH_2); 0.91 м. д. (3H, т, CH_3). Найдено, %: C 70.84; H 6.58; N 6.72. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 70.92; H 6.45; N 6.89.

Аналогичный продукт получен обработкой 2-метилсульфонамидоанилида **2l** P_2O_5 в четыреххлористом углероде.

Б. Выдерживают на металлической бане 2.47 г (0.01 моль) 1-пропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**5e**) при 290–300 °С до прекращения выделения CO_2 (~10 мин). Охлаждают. После перекристаллизации из диэтилового эфира получают 1.83 г (90%) хинолона **4e**. Смешанная проба образцов, полученных разными методами, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H их идентичны.

Фармакологические исследования соединений 1,2. Влияние синтезированных веществ на мочевыделительную функцию почек изучали по методу Е. Б. Берхина [6] на беспородных белых крысах-самцах весом 260–300 г. Животные контрольной группы получали водную нагрузку из расчета 3 мл на 100 г веса. Крысам других групп за 30 мин до водной нагрузки перорально вводили синтезированные соединения в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 50 мг/кг, что соответствует ED_{50} гипотиазида, параллельно и в сравнении с которым проводились исследования. Показателем интенсивности мочевыделения служило количество мочи, выделенное животными за 4ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, ХГС, № 11, 1542 (1997).
2. А. К. Матвеева, В. Г. Воронин, И. Д. Муравская, М. Г. Плешаков, *Синтетические диуретики: Лекарственные средства, экономика, технология и перспектива получения*, ВНИИСЭНТИ Минмедбиопроба СССР, Москва, 1988, Вып. 2.
3. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, В. А. Георгианц, А. В. Туров, И. Л. Дикий, ХГС, № 1, 100 (1993).
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, ХГС, № 9, 1223 (1993).
5. R. E. Lutz, G. Ashburn, J. A. Freek, R. N. Jordan, N. H. Leake, T. A. Martin, K. J. Rowlett, R. J. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 1285 (1946).
6. Е. Б. Берхин, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 3 (1977).
7. Н. И. Филимонова, Дис. канд. мед. наук, Харьков, 1994.

8. О. В. Горохова, Дис. канд хим. наук, Харьков, 1993.
9. K. S. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, **41**, 1004 (1997).
10. C. B. Inderleid, M. Salfinger, in *Manual of Clinical Microbiology*, Ed. P. R. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover, ASM Press, Washington D. C., 1995, 1385.
11. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХГС*, № 7, 958 (1994).

*Национальная фармацевтическая академия
Украины, Харьков 310002
e-mail: igor@niv.kharkov.ua*

Поступило в редакцию 21.12.98
